14

DIE

ENTSTEHUNG DES CARCINOMES

VON

Dr. HUGO RIBBERT

ordentlicher Professor der allgemeinen Pathologie und
pathologischen Anatomie und Direktor des pathologischen Institutes
der Universität Göttingen

BONN

VERLAG VON FRIEDRICH COHEN

1905

DIE

NTSTEHUNG DES CARCINOMES

VON

Dr. HUGO RIBBERT

ordentlicher Professor der allgemeinen Pathologie und
pathologischen Anatomie und Direktor des pathologischen Institutes
der Universität Göttingen.

BONN

VERLAG VON FRIEDRICH COHEN

1905

Druck von Fischer & Wittig in Leipzig.

Vorwort

Das vorliegende Heft ist das zweite der Reihe meiner Abhandlungen aus dem Gebiete der allgemeinen Pathologie und allgemeinen pathologischen Anatomie. Das erste erschien unter dem Titel „Die Grundlagen der Krankheiten“. Weitere sollen folgen.

Digitized by the Internet Archive
in 2019 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b30607826

Die Frage nach der Entstehung der Geschwülste und insbesondere des Carcinomes konnte nicht beantwortet werden, solange über die Art ihres Wachstumes keine Klarheit herrschte. Wenn wirklich, wie man sich dachte, die Tumoren dadurch an Umfang zunehmen könnten, daß an sie angrenzende, bis dahin völlig normale Zellen unter dem Einflusse, sei es der schon vorhandenen Geschwulstelemente, sei es der andauernd sich geltend machenden ätiologischen Momente, zu Bestandteilen der Neubildung würden, dann wäre damit die sicherste Stütze für die weitverbreitete Annahme gegeben, daß jene Umwandlung auch von Anfang an stattgefunden habe, daß also beliebige normale Zellen durch äußere Einflüsse zu dauerndem Wachstum gebracht wurden und so die Tumoren erzeugten.

Wenn aber diese Auffassung falsch ist, wenn die angrenzenden Zellen nicht an der Vergrößerung der Geschwulst teilnehmen, wenn diese vielmehr, wie ich seit mehr als zehn Jahren betone, nur aus sich heraus, nur durch Vermehrung ihrer eigenen Elemente wachsen, dann wird auch jener Vorstellung über die erste Genese der Neubildungen das Fundament abgegraben. Dann kann uns das Wachstum der Tumoren keinen Aufschluß geben über

den ersten Beginn und dann sind wir allein darauf angewiesen, die Anfangsstadien zu untersuchen. Nur sie können die Entscheidung bringen.

Dieses Resultat meiner Untersuchungen ist, soweit die Entstehung der Geschwülste in Betracht kommt, zunächst ein negatives, aber es hat erst die Basis geschaffen, ohne die eine erfolgreiche Weiterarbeit unmöglich ist. Es konnte selbstverständlich, da es alten, weitverbreiteten Anschauungen entgegentrat, nur langsam Anerkennung gewinnen. Aber es hat nur noch mit vereinzelten Gegnern zu rechnen und seine baldige, endgültige und allseitige Anerkennung unterliegt keinem Zweifel.

Diesen Erfolg verdanke ich bei der, wie sich erst allmählich im Verlaufe der Untersuchungen herausstellte, außerordentlichen Vielgestaltigkeit der Wachstumsverhältnisse nicht allein meinen eigenen immerhin zahlreichen Arbeiten. In besonders eingehender Weise hat Borrmann für das Schleimhautcarcinom meine Beobachtungen bestätigt, ergänzt und die vielfachen Variationen des Aussichherauswachsens überzeugend dargelegt. Ihm schlossen sich Pförringer und mein ursprünglicher Gegner W. Petersen an, der auch für das Hautcarcinom angab, daß seine Ausbreitung meist in der von mir angegebenen Weise erfolgt, der aber bei ihm die Allgemeingültigkeit meiner Auffassung bestritt. In meiner Geschwulstlehre habe ich sodann gerade das Hautcarcinom ausführlich behandelt und Borrmann hat jüngst wiederum eine umfassende Darstellung seiner Wachstumsverhältnisse gegeben, die meine Ergebnisse vervollständigt.

In seinem Geschwulstwerke hat sodann Borst sich mir nicht nur für das Carcinom, sondern für das ganze Gebiet der Tumoren prinzipiell angeschlossen und ich selbst habe die Frage für alle Neubildungen im Zusammenhange in meiner Geschwulstlehre bearbeitet.

So darf also jetzt wohl zunächst das Eine als gesichert gelten, daß jeder Versuch, aus den Randteilen fertiger Tumoren auf deren Genese zu schließen, aufgegeben werden muß. Zu den ersten Anfängen der Geschwulstbildung müssen wir also zurückgehen, wenn wir die Entstehung aufklären wollen. Das ist, da wir die früheren Stadien selten in die Hand bekommen, für die Forschung ungünstig, aber nicht zu umgehen.

Aber die prinzipielle Art des Wachstums gibt uns auch schon einen bedeutsamen Hinweis auf die Genese und darin ein weiteres wichtiges Resultat meiner Untersuchungen. Wenn nämlich alle Tumoren zu allen Zeiten nur aus sich herauswachsen, so ist nicht einzusehen, wann wir etwa, bis zu den ersten Anfängen zurückgehend, diese innere Geschlossenheit, diese Selbständigkeit der Tumoren den umgebenden Geweben gegenüber nicht mehr antreffen sollten. Es ist vielmehr höchst wahrscheinlich, daß auch schon die ersten Zellen oder Zellkomplexe, aus denen die Geschwulst durch weiteres Wachstum hervorging, eine gesonderte Stellung einnahmen, daß sie schon damals nicht mehr organisch eingefügt, daß sie bereits aus dem normalen Verbande ausgeschaltet waren. Durch diese aus den Wachstumsverhältnissen abgeleitete konsequent

durchgeführte Überlegung gelangen wir dann auf einen ähnlichen Standpunkt, wie ihn Cohnheim, von anderen Gesichtspunkten ausgehend, zuerst vertrat. Er leitete bekanntlich die Geschwülste aus embryonalen überschüssigen Keimen ab und schuf damit eine Theorie, die außerordentlich anregend wirkte, viel bekämpft wurde, aber in ihren Grundzügen, wenn auch, wie jede bedeutende neue Idee in mancher Richtung modifiziert, unzweifelhaft zu Recht besteht. Von dieser Theorie ging ich aus. Sie hatte sich in der Form, in der Cohnheim sie aufgestellt hatte, nur einer teilweisen Anerkennung zu erfreuen und war vielfach ganz in den Hintergrund getreten. Sie bedurfte der vor allem durch meine Untersuchungen gegebenen besseren Begründung und weiteren Ausgestaltung (s. u. a. meinen Aufsatz in der Deutschen med. Wochenschr. 1895). Ich hob hervor, in wie außerordentlich zahlreichen Fällen wir bereits mit Sicherheit in der Lage sind, auf embryonal ausgeschaltete Keime zurückzugehen; ich zeigte, daß die Ausschaltung an sich, die Trennung aus dem organischen Verbande unter günstigen nicht immer schon von vornherein vorhandenen Bedingungen und ohne den von Weigert betonten Fortfall von Gewebebestandteilen die zum Tumor führende Wachstumsauslösung bewirkt, ich betonte ferner, daß diese Auslösung durchaus nicht nur für die embryonalen Gewebe Gültigkeit hat, sondern daß eine Absprengung auch im postembryonalen Leben die gleichen Folgen haben kann. Das alles habe ich in meiner Geschwulstlehre eingehend auseinandergesetzt.

Mit Ausnahme des Carcinoms erfreuen sich nun diese theoretischen Vorstellungen über die Genese der Tumoren einer weitgehenden, wenn auch noch nicht allseitigen Zustimmung. Bei ihm gibt es noch mancherlei Meinungsverschiedenheiten. Eine irgendwie zustande kommende primäre Ausschaltung eines Epithelkeimes glaubt man meist ablehnen zu müssen. Man meint vielmehr, daß Epithelien, die bis dahin im normalen Verbande gewesen waren, in ein von vornherein carcinomatöses Wachstum geraten könnten. Zu dieser Wucherung aber müßte selbstverständlich eine bestimmte Veranlassung gegeben sein. Und so bemüht man sich festzustellen, was denn die Epithelien dazu bringen könnte.

Da meint man denn erstens, daß irgendwelche Parasiten in die einzelnen Zellen oder wenigstens in das Epithel eingedrungen seien und daß sie nun das Wachstum veranlaßten. Man hält auch wohl die Krebszellen selbst für Parasiten.

Zweitens aber denkt man unter Ablehnung der Parasiten daran, daß die Epithelien aus irgendeinem Grunde eine primäre Umwandlung ihrer biologischen Eigentümlichkeiten erführen, so daß sie die Fähigkeit zu unbegrenzter Wucherung gewännen und demgemäß durch die Geschwulsterzeugung zum Ausdruck brächten.

Im Gegensatz zu diesen beiden Anschauungen halte ich auch bei dem Carcinom an der Bedeutung der Keimausschaltung fest. Wie bei allen anderen Tumoren sind die Zellen des Carcinoms von den normalen Epithelien nicht wesentlich verschieden. Die Geschwulstbildung beruht viel-

mehr darauf, daß die Zellen, deren Wucherung den Krebs erzeugt, vorher, bevor sie also in das für den Tumor charakteristische Wachstum geraten, aus dem normalen Verbande ausgeschaltet wurden bezw. sich selbst ausschalteten. Das wird genauer zu besprechen sein, aber zunächst sollen die anderen Theorien erörtert werden.

Wir wenden uns zunächst zur Parasitentheorie.

Als die Bakteriologie ihre früher ungeahnten Triumphe feierte, lag es nahe, auch außerhalb der Infektionskrankheiten parasitäre Lebewesen für die Entstehung pathologischer Vorgänge verantwortlich zu machen. So dachte man auch an die Geschwülste, weil sie einige Eigentümlichkeiten mit den infektiösen Prozessen gemeinsam haben. Ihre Beziehungen zueinander sind erstens gegeben durch die in beiden Fällen vorhandenen mehr oder weniger abgegrenzten knotenförmigen Neubildungen, zweitens durch das zerstörende Wachstum, das die Tumoren mit der Lepra, der Tuberkulose etc. teilen, drittens durch die Art der Ausbreitung im übrigen Körper, die z. B. bei miliarer Carcinose und miliarer Tuberkulose äußerlich sehr ähnlich sein kann.

Aber die Knotenbildung bedeutet in beiden Fällen etwas durchaus Verschiedenes. Die infektiösen Produkte bestehen immer wieder lediglich aus einem zellreichen, jugendlichen Bindegewebe, dem Granulationsgewebe, die Tumoren dagegen haben jeder für sich einen eigenartigen, durch bestimmte Zellen und deren charakteristische Anordnung gekennzeichneten Bau.

Und auch das zerstörende Wachstum bietet außer einer gewissen, manchmal erheblichen makroskopischen Ähnlichkeit keine innere Übereinstimmung. Bei den infektiösen Prozessen gerät am Rande immer neues Bindegewebe in entzündliche Wucherung, während es vom Zentrum aus unter der Einwirkung der Parasiten andauernd zerfällt, bei den Tumoren dagegen dringen die charakteristischen Zellelemente in die angrenzenden Gewebe vor, vermehren sich hier fortschreitend und richten so alle auf diese Weise ergriffenen Teile zugrunde, während die alten Geschwulstabschnitte nekrotisch zu werden pflegen. In dieser Art des Tumorenwachstums liegt ein schwerwiegender Einwand gegen die parasitäre Theorie. Die Geschwülste wachsen, wie oben betont wurde, immer nur aus sich heraus, ihre eigenen zelligen Bestandteile dringen in die Umgebung vor, von einer Parasitenwirkung ist nichts wahrzunehmen. Und doch sollte man erwarten, daß die vorausgesetzten Lebewesen, wenn sie die Tumorentwicklung veranlaßten, nun auch ebenso wie die Bakterien bei infektiösen Prozessen das anstoßende Bindegewebe zur entzündlichen Proliferation bringen, die angrenzenden Zellen, zum mindesten die gleichartigen, in eine sich an der Neubildung beteiligende Wucherung versetzen würden.

Nun hat freilich Feinberg für das Carcinom gemeint, daß der von mir betonte Wachstumsmodus nicht gegen Parasiten spräche. Man müsse ohnehin voraussetzen, daß es sich bei den Geschwülsten um ganz eigenartige Mikroorganismen handele, die ausschließlich in engster Beziehung zu den bereits vorhandenen Zellen wüchsen, sich von ihnen nicht trenn-

ten, sie zu immer erneuter Teilung und Einwucherung in die Nachbarschaft anreizten, ohne selbst über die Grenzen des Tumors hinaus in neue, bis dahin normale Epithelien einzudringen. Bei dieser Auffassung Feinbergs würde der von mir dargelegte Wachstumsmodus des Carcinoms der parasitären Theorie nicht direkt widersprechen, aber er liefert natürlich auch keine Stütze für sie. Nur die Ausbreitung des Krebses durch Beteiligung immer neuer angrenzender Epithelien würde der infektiösen Natur der Neubildung eine Grundlage geben.

Die dritte Beziehung aber zwischen infektiösen Wucherungen und Tumoren, die ähnliche Art der Ausbreitung im übrigen Körper beweist ebenfalls nichts für den parasitären Charakter der Geschwülste. Sie beruht bei den Infektionskrankheiten darauf, daß die Bakterien sich in anderen Körperteilen festsetzen, vermehren und so neue Granulationswucherungen aus den hier befindlichen Elementen erzeugen, bei den Geschwülsten aber darauf, daß deren charakteristische Zellen durch den Kreislauf verschleppt werden, sich hier und dort festsetzen und durch ihre eigene Vermehrung neue Knoten bilden. Würde es sich um Parasiten handeln, so sollte man auch hier voraussetzen, daß sie die Epithelien der Organe, in denen sie sich festsetzen, zur Tumorvermehrung brächten. Das ist aber niemals der Fall.

Feinberg wird nun freilich auch hier wieder seine Auffassung vertreten und er könnte das um so mehr, als es sich in den Zellen der metastatisch ergriffenen Organe gewöhnlich um andersartige Epithelien handelt, als die waren, von denen das primäre

Carcinom ausging. Aber selbstverständlich fiele bei seiner Auffassung auch hier der Anhalt für die parasitäre Theorie fort, der in der Beteiligung der Organepithelien an der Metastasenbildung gegeben sein würde.

So viel also lehren die bisherigen Erörterungen, daß aus den beiderseitigen Wachstumsverhältnissen keine Gründe für, wohl aber sehr ernste Bedenken gegen die parasitäre Theorie der Geschwülste zu entnehmen sind und daß diese letztere nur unter der Voraussetzung aufrecht erhalten werden kann, daß es sich um besondere, sonst nicht beobachtete parasitäre Lebewesen handeln müsse.

An ihnen aber halten nun in der Tat noch viele fest, weil sie meinen, daß Zellen unseres Körpers für sich allein niemals zu einer dauernden Tumorwucherung fähig seien. Aber wenn man nun fragt, wie denn die Parasiten es fertig bringen sollten, jene Zellproliferation hervorzurufen, so macht man die Erfahrung, daß es dafür überhaupt keine Erklärung gibt und daß man sich auch nicht ernstlich bemüht hat eine zu finden. Man hält eine solche Wirkung der in die Zellen eingedrungenen Lebewesen für selbstverständlich. Aber sie ist es so wenig, daß im Gegenteil das Verständnis der Zellproliferation nicht nur nicht erleichtert, sondern wesentlich erschwert wird.

Wie soll denn der Parasit es anfangen, um die Zelle zur Teilung und dann zum Eindringen in andere Gewebe zu veranlassen? Soll er sie so lange reizen, oder sagen wir drastischer und prägnanter, ärgern,

bis sie der langdauernden Mißhandlung überdrüssig wird und nun den Entschluß faßt, sich ihr durch ein Fortwandern zu entziehen? Das ist doch eine unmögliche Deutung, aber ich sehe nicht ein, wie man eine andere finden könnte.

Wir kennen in der übrigen Pathologie, ja in der ganzen Biologie nichts Analoges. Wenn wir aber einen uns unverständlichen Vorgang deuten wollen, so müssen wir von Bekanntem ausgehen. Tun wir das nicht, so „erklären“ wir Unbekanntes aus Unbekanntem und damit ist nichts gewonnen. Man kann dann nur noch sagen, wir verzichten auf eine Erklärung, halten aber die Parasitentheorie trotzdem aus anderweitigen Gründen für richtig. Aber wir müssen doch noch einen Augenblick bei der Frage der Parasitenwirkung stehen bleiben. Wenn irgendwelche Lebewesen in das Epithel oder gar in einzelne Zellen eindringen, so kann das für diese niemals vorteilhaft sein, es kann niemals die Veranlassung zu progressiven Vorgängen werden, wie sie doch in der lebhaften Vermehrung innerhalb der Tumoren gegeben sind. Ein Parasit bedeutet unter allen Umständen einen Schaden für die Wirtszellen, deren normales Leben notwendig durch ihn gestört werden muß. Die Auseinanderdrängung des Protoplasmas, die Entnahme von Nährstoffen aus dem Zellleibe muß, auch wenn die Zellbestandteile selbst nicht direkt angegriffen würden, so wirken, daß die Teilungsfähigkeit herabgesetzt wird.

Nun zieht man aber die Erscheinung der Symbiose heran. Bei niederen Tieren und Pflanzen kommt es bekanntlich nicht selten vor, daß zwei ver-

schiedene, sogar weit auseinander stehende Spezies in enger Gemeinschaft miteinander, ja sogar die eine in der anderen leben. Und nun hält man es für erlaubt, diese Symbiose auch bei den Tumorparasiten einerseits und den Tumorzellen andererseits vorauszusetzen. Aber dazu fehlt jede Berechtigung. Die echte Symbiose ist phylogenetisch erworben. Zwei verschiedene Spezies haben sich aneinander angepaßt und ergänzen einander. Sie sind sich gegenseitig von Nutzen. Wie sollte aber etwas ähnliches der Fall sein können, wenn Zellen unseres Organismus von Parasiten befallen werden, die doch im ganzen nur ausnahmsweise, nur gelegentlich in sie eindringen?

Aber selbst wenn man das für möglich halten wollte, so böte doch die echte Symbiose keine Analogie zu den Wachstumsvorgängen der Tumoren. Niemals sehen wir, daß der Körper des Wirtes durch das in ihm vorhandene andere Lebewesen zu progressiven Veränderungen gebracht würde, daß er sich über das ihm physiologisch zukommende Maß vermehrte und gar dadurch anderen Organismen gefährlich würde. Und doch nimmt man das bei den Geschwülsten unbedenklich an. Auch hier verwendet man also eine ad hoc konstruierte „Erklärung". Indessen wird trotz aller solcher Einwendungen die Parasitentheorie von manchen Seiten festgehalten. Man gibt zwar die Deutung des Einflusses der vorausgesetzten Lebewesen preis, aber man glaubt nun darauf hinweisen zu können, daß auch die selbständige Wucherung von Zellen ohne Mitwirkung von Parasiten ohne Analogie sei, daß also bei einem Verzicht auf sie die schrankenlose Wachstumsfähigkeit den Epithelien usw.

ebenfalls ad hoc beigelegt werde. Aber das trifft nicht zu. Wir kennen unzweifelhaft Tumoren, bei denen ein Vorhandensein von Mikroorganismen auszuschließen ist. Bei dem Chorionepitheliom hat bisher noch niemand den Versuch gemacht, Parasiten zu verwerten. Es handelt sich um eine Wucherung embryonaler Epithelien, die unter günstigen Bedingungen dauernd zu proliferieren fähig sind. Und ebenso ist es bei den Embryonen und ähnlichen Geschwülsten, die durch eine der normalen Embryogenese entsprechende Entwicklung aus eiähnlichen Zellen entstehen und nicht selten in einzelnen oder mehreren Zellarten eine maligne Wucherung zeigen. Auch die im Bulbus aus Entwicklungsstörungen der Retina hervorgehenden Gliome gehören hierher.

Wir wissen aber ferner, daß auch bei entzündlichen und regenerativen Prozessen eine außerordentlich lebhafte Proliferation stattfindet, die zum mindesten zeigt, daß auch die normalen Zellen bereits einer ausgedehnten Wucherung fähig sind. Und es hat durchaus kein Bedenken anzunehmen, daß nur besondere Umstände vorhanden zu sein brauchen, um die normale Vermehrungsfähigkeit in die Bahnen der Tumorbildung zu leiten. Also innerhalb und außerhalb der Geschwulstlehre gibt es Analogien für ein von Parasiten unabhängiges Wachstum.

Aber nun fährt man das schwere Geschütz auf. Alle theoretischen Überlegungen und Einwände, so sagt man, sind ohne Bedeutung gegenüber der Tatsache, daß wir imstande sind die Parasiten unter dem Mikroskope nachzuweisen. Wäre das richtig und

ließe sich zeigen, daß die aufgefundenen Organismen einen wesentlichen Bestandteil des Carcinoms usw. ausmachten, dann wäre allerdings der Widerspruch gegen die parasitäre Ätiologie kaum aufrecht zu erhalten.

Aber es ist nicht richtig.

Man findet freilich in Carcinomen allerlei eigenartige, auf den ersten Blick schwer zu deutende Gebilde, Einschlüsse, die den oft geäußerten Gedanken an fremde Lebewesen begreiflich erscheinen lassen, deren parasitäre Natur aber nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Literatur über diese Dinge ist außerordentlich angewachsen. Seit nunmehr etwa fünfzehn Jahren werden ohne Unterlaß immer wieder dieselben Dinge aufs neue beschrieben. Allerdings waren die folgenden Beobachter meist der Meinung, daß sie etwas von ihren Vorgängern Abweichendes gefunden hätten. Das kam in der Hauptsache daher, daß sie neue Konservierungs- und Färbemethoden anwandten, die das äußere Aussehen der Gebilde mehr oder weniger modifizierten. Aber man braucht nur einen Blick auf die älteren und neueren Abbildungen zu werfen und z. B. die Figuren meiner Abhandlung in der Deutschen med. Wochenschr. 1891 mit denen der Arbeiten v. Leydens in der Zeitschrift für Krebsforschung Bd. I zu vergleichen, um einzusehen, daß es sich stets um genau dieselben Befunde handelt. v. Leyden hat nur dadurch wieder die Aufmerksamkeit stärker auf sie gelenkt, daß er den Einschlüssen die neue Bezeichnung „vogelaugenähnlich“ beilegte.

Das morphologische Aussehen der fraglichen Gebilde ist durch die zahllosen Abbildungen so allgemein bekannt geworden, daß eine eingehende Schilderung sich erübrigt. Ich erinnere daher nur daran, daß man es in den meisten Fällen mit Vacuolen im Protoplasma der Krebszellen zu tun hat, in denen kleinere oder größere, das Lumen nur zum Teil einnehmende runde, hyaline, sich in besonderer Weise färbende Einschlüsse vorhanden sind. Diese tragen aber manchmal, statt homogen zu sein, mehr oder weniger deutlich die Eigentümlichkeiten von Zellen an sich. Dann nehmen sie einen größeren Teil der Vacuole ein. Und nun gibt es andererseits Fälle, in denen sie als wohlausgeprägte Zellen von etwas wechselndem Aussehen rings, aber in deutlicher Grenze an das Protoplasma der Epithelien anstoßen. Jene Vacuolen liegen besonders gern gruppenweise und fallen dann um so mehr ins Auge.

Das sind die gewöhnlichen Befunde. Andere Dinge hat Schüller beschrieben. Aber sie halten einer kritischen Betrachtung noch weniger Stand. Sie haben nur zum Teil etwas mit jenen Einschlüssen zu tun. Es handelt sich um verschiedenartig metamorphosierte (hyaline oder verhornte) Epithelien, um einzelne und zu Konglomeraten vereinigte Blutpigmentkörner, um Mastzellen und in das Epithel eingewanderte Zellen und andere schwer definierbare Gebilde. Schüller glaubt allerdings als vor allem charakteristisch „Kapseln“ gefunden zu haben, die „Sporen“ und „junge Organismen“ einschließen sollen. Aber gerade sie sind eben durch ihre braune und goldgelbe Farbe höchst verdächtig und es fehlt jeder Beweis,

daß sie wirklich die ihnen zugeschriebene Bedeutung haben. Man braucht nicht so weit zu gehen, daß man alle diese Dinge für Verunreinigungen (Korkzellen) hält, aber man sieht doch auf den ersten Blick, daß es sich nicht um typische Gebilde, sondern um allerlei Gewebebestandteile handelt. Was aber Schüller in seinen „Kulturen“ erhalten hat, sind ähnliche Dinge oder Zerfallprodukte und was er durch ihre Übertragung auf Tiere erzeugt zu haben glaubt, sind keine Tumoren, sondern teils entzündliche Wucherungen, teils unsichere und so wenig greifbare Befunde, daß mit ihnen nichts anzufangen ist.

Jene intravacuolären, bez. intraprotoplasmatischen Körper und Zellen wurden nun verschieden gedeutet. Die einen faßten sie als Sproßpilze auf, aber dagegen spricht ihre Morphologie, vor allem, so weit es sich um deutliche Zellen handelt. Nun ist allerdings Sanfelice deshalb mit Entschiedenheit für diese Erklärung eingetreten, weil er nach Einverleibung von Sproßpilzen bei Thieren in einzelnen Fällen Tumoren hat auftreten sehen. Was diese Beobachtung aber verdächtig machte, war der Umstand, daß er jene Pilze nicht etwa aus echten Neubildungen, sondern aus der Luft gewonnen hatte. Neuerdings freilich gibt er an, auch aus einer Geschwulst eines Hundes Blastomyceten erhalten und mit ihnen in einem Falle eine maligne Neubildnng erzeugt zu haben. Indessen sind solche Resultate viel zu selten, als daß sie beweisend sein könnten. Außer Sanfelice hat bisher noch niemand über positive Ergebnisse berichten können, obgleich Experimente in sehr großer Zahl angestellt wurden. Aber auch wenn es sich etwa

wirklich ergeben sollte, daß in seinen Versuchen ein Zusammenhang zwischen der Einspritzung der Pilze und dem Tumor vorhanden war, dann wäre immer noch kein Beweis geliefert, daß die Parasiten die Geschwulst dadurch erzeugt hätten, daß sie irgendwelche Zellen, z. B. Epithelien, direkt zur Proliferation gebracht hätten. Die Histogenese müßte doch dann zunächst noch verfolgt werden. Es könnte sich auch, und das wäre nach meiner Ansicht die einzig mögliche Erklärung, um die Folgen eines entzündlichen Prozesses handeln, wie er nach den Experimenten der übrigen Forscher durch die Sproßpilze hervorgerufen wird. Er könnte nach den von mir betonten und noch weiter zu besprechenden Gesichtspunkten die Carcinomentwicklung veranlassen.

Von den meisten Seiten werden die fraglichen Gebilde zu den Protozoën gerechnet. Mit ihrem zelligen Charakter vertrüge sich das besser, aber der Beweis konnte nicht erbracht werden. Die äußeren Formverhältnisse, die einerseits an vollentwickelte Individuen, andererseits an Sporen haben denken lassen, reichen zur Begründung nicht aus. Feinberg meinte freilich eine aus morphologischen und tinctoriellen Verhältnissen abgeleitete durchgreifende Übereinstimmung zwischen Protozoën und den eingeschlossenen Zellen gefunden zu haben. Beiderseits sollte im Protoplasma kein Kern, sondern nur ein sich identisch tingierender Kernpunkt vorhanden sein. Aber bei den intravacuolären Gebilden hat das hyaline Körperchen, wie wir sogleich noch betonen werden, die Bedeutung eines hyalin geschrumpften Kernes.

Meine eigene Ansicht und die vieler anderer

Histologen, die sich bisher zu der Frage äußerten, geht also dahin, daß jeder Beweis für die parasitäre Natur der Einschlüsse fehlt und daß diese daher auf andere Weise, und zwar als Degenerationsprodukte gedeutet werden müssen. Das habe ich schon in meiner oben zitierten Abhandlung dargelegt und was seitdem von anderer Seite vorgebracht wurde hat meine damaligen Ausführungen, denen einige entsprechende Angaben von Klebs, Hansemann und auch schon Befunde von Virchow vorausgegangen waren, nur ergänzt und in dieser oder jener Richtung vervollständigt. Den größten Anteil an der Erzeugung der intravacuolären Gebilde haben Zellen, die in das Protoplasma der Epithelien eingeschlossen wurden. Es handelt sich dabei ebenfalls, und zwar hauptsächlich um Epithelien oder um andersartige Elemente, z. B. Leukocyten. Die umschlossenen Zellen erleiden Veränderungen, sie werden kleiner, ziehen sich also von dem umgebenden Protoplasma zurück, nehmen eine homogene Beschaffenheit an, während auch der Kern kleiner und hyaliner wird und schließlich das von Feinberg als Kernpunkt angesprochene Gebilde darstellt. Durch Verschmelzung von Kern und Protoplasma oder durch Zerfall des letzteren und Übrigbleiben des ersteren entstehen die homogenen, intravacuolären Körperchen. Das alles läßt sich z. B. in Mammacarcinomen aufs deutlichste verfolgen (s. meine Geschwulstlehre). Die gruppenweise liegenden Alveolen gehen entweder aus mehreren eingeschlossenen Zellen hervor, oder sie entstehen aus Bruchstücken von solchen oder von zerfallenden Kernen.

Diese Genese aus in das Protoplasma aufgenommenen Zellen hat neuerdings unter Aschoffs Leitung Spirlas experimentell zu begründen vermocht. Er sah nach Einbringung verschiedener Substanzen in die Bauchhöhle im Protoplasma großer Zellen aus aufgenommenen Leukocyten Dinge hervorgehen, die jenen Einschlüssen entsprachen.

Erwähnt sei ferner eine Arbeit von Apolant und Embden, welche die vogelaugenähnlichen Bildungen aus hydropisch quellenden Kernen ableiten, deren Nucleolus jenes hyaline Körperchen darstellt, und von Nößke, der die multiplen Vacuolen aus umschriebenen Aufquellungen des Zellleibes mit Gerinnungen in den Hohlräumen zu erklären sucht.

Auch in zahlreichen anderen Mitteilungen werden die Einschlüsse als Produkte regressiver Prozesse aufgefaßt. Sie lassen sich in der Tat auf diese Weise so völlig genügend verständlich machen, daß keine Veranlassung vorliegt, an ihrer parasitären Natur festzuhalten. Aber auch wenn von keiner Seite mehr die parasitäre Natur der Einschlüsse in den Carcinomen aufrecht erhalten würde, so wäre trotzdem und trotz aller anderen oben hervorgehobenen Bedenken die Parasitentheorie noch nicht beseitigt. Denn nun kommt man mit der Behauptung, daß im klinischen Verhalten und im Auftreten des Carcinomes vieles in die Erscheinung trete, was sich nur unter der Annahme spezifischer Erreger deuten lasse.

So weist man zunächst auf die Möglichkeit einer kontagiösen Übertragung hin. Man meint z. B. daß der eine Gatte den andern infizieren und

daß der Krebs durch Ansteckung vom Tier auf den Menschen übertragen werden könne. Aber was hier angeführt wird, hat so wenig Wert, daß man nicht begreift, wie es in wissenschaftlichen Erörterungen eine Stelle finden konnte.

In dem Bericht über die vom Komitee für Krebsforschung erhobene Sammelforschung (1902) ist auch auf solche Mitteilungen Bezug genommen worden. Freilich werden sie auch dort als nicht verwertbar angesehen, aber doch immerhin abgedruckt. Was man dort findet, ist also doch sicherlich unter allen solchen phantastischen Berichten das, was am meisten Beachtung verdienen soll. Und da wird angegeben, daß ein Mann einen Lippenkrebs bekommen haben könnte, weil er häufig liegengebliebene Zigarren weitergeraucht habe, daß Übertragungen durch Benutzung desselben Abortes vorgekommen seien, daß eine Frau ihren Mammakrebs von dem vor einigen Jahren erfolgten Biß eines an Nierenkrebs erkrankten Hundes ableitete usw.!

Solchen Angaben gegenüber verfährt Frief in seinen Untersuchungen über die von 1876 bis 1900 in Breslau vorgekommenen Todesfälle (Klinisches Jahrbuch XII) durchaus objektiv. Er vertritt die Meinung, daß bei den Doppelerkrankungen von Eheleuten lediglich die gemeinsame schädliche Einwirkung auf beide Gatten, nicht aber eine direkte Übertragung zum Ausdruck komme. Dazu reiche ja schon in den zahlreichen Fällen, in denen die Eheleute gleichzeitig oder kurz nacheinander erkranken, die Zeit nicht hin. Frief denkt nun freilich trotzdem an Parasiten, die entweder direkt oder dadurch indirekt krebs-

erzeugend wirken sollen, daß sie auf dem durch äußere Schädlichkeiten gemeinsam disponierten Körper der Gatten zur Ansiedelung gelangten. Aber wenn wir denn nun schon einmal Parasiten annehmen wollten, dann wäre doch auch gegen die Vorstellung einer direkten Übertragung von einer Person auf eine andere nichts einzuwenden.

Nicht mehr Beachtung als die Behauptung jener Überimpfungen verdienen als Grundlagen für die parasitäre Theorie die Angaben, daß von einem primären Carcinom der Haut oder einer Schleimhaut eine andere Stelle einer analogen Oberfläche infiziert worden sei.

Nur innerhalb der serösen Höhlen gibt es einen solchen Vorgang. So kann sich ein Krebs vom Magen auf das Ovarium oder auf das Mesenterium verbreiten. Und in gleichem Sinne sind die nicht häufigen Fälle von sogenanntem Impfcarcinom nach Operationen zu beurteilen. Aber gerade diese positiven Beobachtungen beweisen nichts. Denn bei ihnen handelt es sich allein um eine der Metastasierung analoge Erscheinung, d. h. um die Übertragung abgelöster Tumorzellen an die sekundär erkrankten Stellen.

Anders aber bei der Haut und bei den Schleimhäuten. Alle auf sie sich beziehenden Mitteilungen sind deshalb nicht brauchbar, weil sich nicht nachweisen läßt, daß beide Carcinome überhaupt etwas miteinander zu tun haben oder daß eine andere Deutung als die einer direkten Übertragung ausgeschlossen ist. Ich meine die Beobachtungen, aus denen z. B. entnommen wurde, daß ein Carcinom des Magens von einem primären der Lippe, eines des Darmes von einem Magencarcinom, ein Krebs der Haut von einem

anderen primären Hautcarcinom abhängig sei. In allen solchen Fällen fehlt jeder Beweis für die Überimpfung. Es ist hier allein die Annahme berechtigt, daß es sich um zwei unabhängig voneinander entstandene Tumoren handelt. Wäre jene Überimpfung möglich, so müßte sie überall da häufig festzustellen sein, wo eine mit einem Carcinom versehene Fläche einer anderen gleichartigen gegenüberliegt. Aber wie äußerst selten sehen wir, daß sich an ein Carcinom der Unterlippe eines an der gegenüberliegenden Oberlippe anschließt! Und wenn wirklich einmal zwei Carcinome zweier Schleimhaut- oder Hautflächen einander gegenüberliegen, so ist das immer noch nicht im Sinne der Parasitenlehre zu verwerten. Denn auch dann liegt die Vorstellung näher, daß wir es mit zwei primären Tumoren zu tun haben. Vielleicht aber kann auch in Betracht kommen, daß auf dem Lymphgefäßwege Epithelien des ersten Tumors an die Stelle des zweiten gelangten.

Merkwürdigerweise hat man ferner auch die erfolgreichen Versuche eine Übertragung maligner Neubildungen von einem Tier auf ein anderes für die parasitäre Auffassung ins Feld geführt. Seit Hanau die ersten sicheren Experimente an Ratten mitteilte, sind ihm viele, Morau, Jensen, Michaelis, gefolgt und neuerdings hat Apolant über ein Lymphosarkom berichtet, welches sich mit manchen bemerkenswerten Einzelheiten auf immer neuen Tieren zum Anwachsen bringen ließ. Nun haben freilich nicht alle Beobachter aus ihren Experimenten den Schluß gezogen, daß Parasiten im Spiele sein müßten, aber einzelne haben es getan, und so mag hier betont

werden, daß in diesem gelungenen Versuche doch nichts anderes als eine modifizierte Form einer Metastasierung vorliegt, nur nicht auf dasselbe, sondern auf ein anderes Individuum, aber, und das ist wichtig, immer nur auf ein anderes derselben Spezies. Schon dieser letztere Umstand hätte vor zu eiligen Schlüssen warnen sollen. Wären wirklich Parasiten maßgebend, so würde diese strenge Beschränkung des Tumorwachstums auf dieselbe Spezies auffallend sein. Denn es ließe sich doch kaum annehmen, daß jeder Tierart ein eigener carcinomerzeugender Mikroorganismus zukäme. Dagegen verträgt sich jene Regel der Übertragung sehr gut mit unseren sonstigen Kenntnissen. Auch normale Zellen lassen sich nur innerhalb der gleichen Tierspezies transplantieren.

Nun hat allerdings Dagonet jüngst angegeben, daß ihm die Übertragung eines menschlichen Carcinomes auf Ratten gelungen sei. Aber dies Resultat, das einzige, das bisher unter vielen tausenden von Versuchen positiv ausgefallen sein würde, bedarf sehr der Bestätigung. Und auch wenn es zuträfe, würde es nicht notwendig für die Parasitenlehre sprechen. Man würde zunächst nur schließen dürfen, daß es gelegentlich auch möglich wäre, zellige Elemente von einer Spezies auf eine andere erfolgreich zu transplantieren.

An zweiter Stelle seien die Beobachtungen erwähnt, die sich auf das gehäufte Vorkommen von Krebskranken in manchen Gegenden, in bestimmten Stadtvierteln und Straßen, in Dörfern und in einzelnen Häusern beziehen. Aber ob solche An-

gaben alle zuverlässig sind und ob in ihnen ein charakteristisches Verhalten der Krebserkrankungen zum Ausdruck kommt, bedarf noch eingehender Untersuchung. Frief konnte jedenfalls in Breslau keine Lokalisierung der Krebsfälle in bestimmten Stadtteilen feststellen. Er fand keine konstant bleibenden örtlichen Häufungen, für die man örtliche Einflüsse als ursächlich beteiligt ansprechen könnte. Dagegen fiel auch ihm auf, daß die Carcinomerkrankungen in bestimmten Häusern besonders reichlich beobachtet wurden. Doch konnte er ein von Behla behauptetes Zusammentreffen mit dem Hausschwamm nicht konstatieren. In Häusern, in denen dieser Pilz festen Fuß gefaßt hatte, kam der Krebs nicht häufiger vor als in den übrigen.

Aber nehmen wir nun einmal an, daß die Krebshäuser eine regelmäßige Erscheinung darstellen oder auch, daß die übrigen Mitteilungen über lokale Häufungen auf mehr als auf bloßen Zufälligkeiten oder auf Täuschungen beruhten, so wäre doch daraus die parasitäre Ätiologie nicht mit Notwendigkeit abzuleiten. Denn da ja auch von denen, welche die parasitäre Genese ablehnen, irgendwelchen ätiologischen Momenten eine Beteiligung an der Entstehung des Carcinomes zugeschrieben wird, so läßt sich in jenen Fällen ebensogut die vermehrte Einwirkung einer anderen Schädlichkeit als die von Mikroorganismen zur Erklärung heranziehen.

Wir kommen zu einem dritten Punkt. Es wird behauptet, daß der Krebs erblich sei und gefolgert, daß diese Erscheinung am besten unter der Voraussetzung einer parasitären Ätiologie verständlich sei.

Aber die Grundlagen, von denen man ausgeht, sind auch hier, wie sich unter anderem aus dem schon erwähnten Bericht des Krebskomitees ergibt, unzureichend. Bei Angaben über familiäre, auf verschiedene Generationen sich erstreckende Krebserkrankungen fehlt es an ausreichender Begründung, daß wirklich jedesmal Krebs vorgelegen hat. Wie will man denn mit der unbedingt erforderlichen Sicherheit nachweisen, daß die Eltern und Großeltern jetzt an Krebs leidender, also auch schon älterer Personen damals ein Carcinom gehabt haben? Je mehr man in der Aszendenz zurückgeht, um so unsicherer wird die Diagnose und wenn man gar auf Kirchenbücher, Familienerinnerungen und ähnliche Aufzeichnungen rekurriert, so verliert man allen Boden unter den Füßen und gerät in Zeiten, in denen der Begriff des Krebses noch nicht feststand, oder sich noch nicht so weiter Anerkennung wie heute erfreute. Und wie lauten denn die gefundenen scheinbar positiven Zahlen? In jenem Komiteebericht wurden bei 9,0 der männlichen, bei 10,3 Prozent der weiblichen Krankheiten Angaben über Erblichkeit gemacht. Daß solche, noch dazu ihrem Werte nach höchst zweifelhaften Prozentsätze nichts beweisen, ist selbstverständlich. Das wird denn auch wohl allgemein zugegeben. Aber einzelne Autoren stützen sich weniger auf umfassende Statistik als auf einzelne Beispiele, die sie selbst zu beobachten Gelegenheit hatten und in denen sie bei Eltern und Kindern ein mehrfaches Auftreten von Krebs feststellten. Daß so etwas vorkommt, soll und kann hier nicht bestritten werden. Aber folgt daraus, daß der Krebs durch Parasiten bedingt wird? Gewiß nicht.

Denn erstens kann es sich, wie schon vielfach betont worden ist, um eine vererbte Disposition zur Krebserkrankung handeln, also um einen Zustand der Gewebe, der die Carcinomentwicklung begünstigt. Oder aber es kommt der Umstand in Betracht, daß die Glieder einer Familie unter gleichen äußeren Bedingungen leben, also den die Krebsentstehung auslösenden Schädlichkeiten gleichmäßig ausgesetzt sind.

Die vierte Erscheinungsreihe betrifft die angebliche oder wirkliche Zunahme der Erkrankungen an Carcinom. Man verglich die frühern amtlichen Eintragungen der Todesursachen mit den heutigen und kam in zahlreichen Fällen zu dem Schluß, daß eine Vermehrung der Krebstodesfälle stattgefunden habe, und zwar manchmal in ganz außerordentlichem Maße. Aber man zog nicht immer ausreichend in Betracht, inwieweit bei solchen Berechnungen Täuschungen unterlaufen können, inwieweit insbesondere die in der Neuzeit immer besser werdende Diagnose eine Erklärung für die Steigerung der Krebstodesfälle abgeben könne. Und doch muß dieser Umstand ernstlich in Betracht gezogen werden. Die Diagnose Carcinom ist durchaus nicht immer leicht und war es früher noch weniger als jetzt, wo die Hilfsmittel auch bei inneren Erkrankungen so wesentlich besser und zahlreicher geworden sind. Auch die mehr und mehr sich steigernde Aufnahme von Patienten in Krankenhäusern sichert die Erkennung des Krebses, ebenso die häufiger vorgenommene Operation und nicht weniger die beträchtlichere Zahl der Obduktionen.

Aus allen diesen Erleichterungen der Diagnose wird sicherlich eine scheinbare Zunahme der

Krebstodesfälle resultieren können. Die Statistik muß daher mit ihnen rechnen. Und unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte haben denn auch die Untersuchungen Friefs ergeben, daß in Breslau ein regelmäßiges stärkeres Ansteigen der Krebstodesfälle nicht bestanden hat und daß ein einmaliges Ansteigen im Jahre 1882 sich aus der damaligen Einführung der Leichenschau erklären läßt.

Aber man mag immerhin zugeben, daß die Erkrankungen an Krebs häufiger geworden seien. Denn da, wie v. Hansemann betont, die durchschnittliche Lebensdauer zugenommen hat und da deshalb mehr Menschen das Alter erreichen, in dem der Krebs aufzutreten pflegt, so würde schon daraus eine Vermehrung abgeleitet werden können. Auch mag man die Behauptungen älterer Ärzte, daß sie heute mehr Krebskranke zu sehen bekämen als in früheren Zeiten, nicht ohne weiteres als Täuschungen zurückweisen wollen, obgleich sicherlich auch hier die bessere Diagnose eine Rolle spielt und der subjektive Eindruck, dem die allein beweisende zahlenmäßige Feststellung fehlt, als wissenschaftlicher Beweis keine Geltung beanspruchen kann.

Indessen, wenn nun wirklich das Carcinom häufiger würde, bewiese das etwas für seine parasitäre Entstehung? Zweifellos nicht. Irgendwelche ätiologischen Momente verwertet, wie wir schon betonten, auch der Gegner der Parasitenlehre und es könnte uns nichts hindern anzunehmen, daß die Einflüsse, welche bei der Krebsgenese in Betracht kommen, mögen sie heißen wie sie wollen, an Ausdehnung und Intensität eine Steigerung erfahren hätten.

So ergibt sich also, daß aus den besonderen Erscheinungen, auf die man sich stützen zu können glaubte, aus der vermeintlichen kontagiösen Übertragung, der örtlichen Häufung, der Erblichkeit und der allgemeinen Zunahme des Carcinoms Anhaltspunkte für die parasitäre Ätiologie nicht abgeleitet werden können.

Bevor wir aber zu anderen Vorstellungen übergehen, wollen wir in aller Kürze noch einen Blick auf einen eigenartigen Erklärungsversuch werfen und in ihm ein Beispiel dafür kennen lernen, bis zu welchen Absonderlichkeiten sich die Parasitenlehre versteigen kann. G. Kelling hat die Ansicht ausgesprochen, daß die Krebszellen selbst Parasiten seien, daß sie also nicht von den Epithelien des mit dem Tumor behafteten Individuums abstammten. Daraus geht hervor, daß er die Histologie und Histogenese des Carcinoms nicht kennt. Wenn irgend etwas gesichert ist, dann ist es die Tatsache, daß die Zellen des Carcinoms von den Epithelien des Körpers, die des Hautkrebses von der Epidermis, die des Schleimhautkrebses von den Epithelien der Schleimhäute usw. abstammen. Die Carcinomelemente stimmen überein mit den Ursprungselementen. Um das zu erklären müßte Kelling die ungeheuerliche Annahme machen, daß die parasitär in den Organismus gelangten Zellen sich überall so umwandelten, daß sie mit den Epithelien des jedesmal befallenen Körperteiles übereinstimmten.

Aber er hat versucht, seine Meinung experimentell zu begründen. Er hat unter anderem Zellen von Schnecken, später auch im Mörser zerriebene Hühner-

embryonen bei Hunden injiziert und will daraus Tumoren haben entstehen sehen, die er den Carcinomen des Menschen gleichstellt. Aber was er gewonnen hat, sind entweder nur Produkte einer bindegewebigen Wucherung, wie wir sie nach Injektion beliebiger Substanzen auftreten sehen, oder es sind ebensolche Knoten mit gleichzeitiger Beteiligung epithelialer Elemente des Hundes. So fand Kelling scheinbare Tumoren der Leber, die adenomähnliche epitheliale Bildungen enthielten. Aber hier handelt es sich unzweifelhaft um Gallengangswucherungen, wie sie als Ausdruck einer Regeneration nach Untergang von Lebergewebe in großem Umfange auftreten können und wie ich sie z. B. jüngst in einer die Leberregeneration betreffenden Arbeit beschrieb (Arch. f. Entw. Mech. 18).

Auf Grund solcher Neubildungsvorgänge sind Täuschungen leicht möglich. Wenn man Stücke der Organe eines Tieres in die einer anderen Spezies einführt, so gehen sie dort, wie wir schon hervorhoben, regelmäßig zugrunde. Ein Anwachsen im fremden Körper ist ausgeschlossen. Das allein hätte Kelling schon stutzig machen sollen. Die absterbenden Teile bringen nun, sei es durch Druck oder durch ihre Zerfallsprodukte, Nekrose der umgebenden Gewebe und gleichzeitig entzündliche und regenerative Wucherungen hervor. Diese progressiven Prozesse können je nach der Art der transplantierten Stücke sehr bedeutend sein und knotenförmige Gebilde erzeugen, in denen dann die regenerierten Epithelien wiedergefunden werden. Da diese nun allerlei Unregelmäßigkeiten und Abweichungen vom normalen

Bau zeigen, cystische Erweiterungen und manchmal auch Mehrschichtigkeit des Epithels, so ergeben sich auf den ersten Blick recht überraschende Befunde, die leicht falsch aufgefaßt werden können. Ich habe auf der Naturforscherversammlung in Cassel derartige Präparate gezeigt, die von Kaninchenspeicheldrüsen herrührten und die für sich, ohne Kenntnis ihrer Herkunft betrachtet, in der Tat an Tumorgewebe erinnern (s. Fig. 321 u. 322 meiner Geschwulstlehre). Ich erwähnte damals ferner eine geschwulstähnliche nußgroße Neubildung, deren Entstehen Herr Dr. Bendix in einer Hundemamma beobachtet hatte, in die er ein Stück eines Rectumcarcinomes vom Menschen einbrachte. Am lebenden Tier hatte es den Eindruck gemacht, als sei aus dem transplantierten Carcinom ein größerer Tumor entstanden. Die histologische Untersuchung des exstirpierten Knotens ergab aber, daß es sich um ein regelmäßig drüsig gebautes, offenbar aus einem Mammaabschnitt hervorgegangenes Gebilde handelte, welches mit kubischem Epithel und dilatierten Drüsenräumen versehen war.

Wenn es also nichts ist mit der parasitären Theorie, so müssen wir nach anderen Erklärungen suchen.

Da bietet sich denn zunächst eine Gruppe von Deutungsversuchen, die auf eine besondere, eigenartige Umwandlung der den Ausgang des Carcinoms (wie der anderen malignen Tumoren) bildenden Zellen hinauswollen, die also meinen, daß normale Epithelien erst irgendwie modifiziert werden müßten, um nun in andere Gewebe verdrängend und zerstörend hineinzuwachsen.

Für unsere Erörterung ist es dabei ohne wesentliche Bedeutung, welche Art von Umgestaltung man sich in die Zellen hineindenkt. Ob man mit v. Hansemann sich vorstellt, daß die Epithelien eine Anaplasie erfahren, d. h. daß sie unter Verlust ihrer normalen Differenzierung eine Vereinfachung ihres Baues erfahren und damit zu sonst im Körper nicht vorhandenen Elementen werden, die als solche abweichend von normalen Zellen zur Geschwulstwucherung gebracht würden, oder ob man mit Beneke annimmt, daß die Epithelien ihre funktionellen Fähigkeiten einbüßten und in gleichem Maße ihre Proliferationsmöglichkeit erhöhten, oder ob man ihnen mit Marchand eine biologische Änderung zuschreibt, vermöge deren sie toxisch, schädigend auf die Nachbarschaft einwirken und diese fortschreitend vernichten, oder endlich, ob man sich Hauser anschließen will, der ganz im allgemeinen von einer neuen Zellrasse spricht, die als solche durch besondere Lebenseigenschaften ausgezeichnet sein soll, das sind verhältnismäßig nebensächliche Unterschiede. Uns kommt es nur darauf an, daß man solche Änderungen für möglich und verwertbar hält. Im einzelnen brauchen wir sie uns nicht näher anzusehen. Sie lassen sich aus gemeinsamen Gesichtspunkten beurteilen und entscheidend widerlegen.

Es ist erstens nicht nachgewiesen, daß die Veränderungen der Zellen überhaupt in dem Sinne vorhanden sind, wie sie vorausgesetzt werden. Es ist lediglich eine Vermutung, daß die Epithelien durch die Anaplasie zu körperfremden Elementen würden und nicht nur eine einfache Entdifferenzierung erführen

und es fehlt an jeder Grundlage für die Annahme einer neuen toxischen Wirkung.

Zweitens aber gibt es nicht den geringsten Anhaltspunkt dafür, daß Zellen, nachdem sie eine Metamorphose in dem einen oder anderen Sinne erfahren haben sollen, nun eben deshalb aus ihrem normalen Verbande heraus in andere Teile rücksichtslos hineinwuchern könnten und müßten. Es bleibt eine bloße Vermutung ohne irgendwelche Begründung, daß Epithelien, die anaplastisch geworden wären, durch Reize leichter als normale zum Eindringen in das Bindegewebe gebracht würden. Und ebenso verhält es sich mit der Annahme, daß die Epithelien, die ihre funktionelle Struktur einbüßten, nicht nur, was man verstehen kann, ihr Wachstum besser betätigten, sondern es vielmehr so zur Geltung brächten, daß sie über die ihnen normal zukommenden und niemals überschrittenen Grenzen hinauswucherten. Das sind Vorstellungen ohne alle Berechtigung.

Noch deutlicher wird das drittens, wenn wir ins Auge fassen, daß meist angenommen wird, die fragliche Umgestaltung der Zellen sei regressiver Natur, sei Degeneration, Entartung. Denn wenn Zellen regressiv verändert sind, dann werden sie unter keinen Umständen lebhaftere und sogar zerstörende Wachstumserscheinungen zeigen. Marchand meint freilich, eine gesteigerte Wucherungsfähigkeit könne unabhängig von einem Entartungsvorgange sein. Das ist unzweifelhaft nicht richtig. Das Zellenleben ist in sich völlig geschlossen, ein Protoplasmateil ist auf das normale Verhalten des anderen angewiesen. Ist der

eine geschädigt, so ist es unmöglich, daß der andere lebhaftere Lebensäußerungen zeigen sollte und nun gar noch derartige, daß die Zelle als Ganzes sich in einer besonders intensiv progressiven Weise sollte betätigen können. Es verhält sich mit den einzelnen Protoplasmaabschnitten wie mit den verschiedenen Organen unseres Körpers. Niemals kommt es vor, daß die Entartung des einen zu neuen, ungewöhnlichen progressiven Prozessen anderer oder dazu führte, daß unser ganzer Organismus wie dort die ganze Zelle zu gesteigerter Kraft und Vermehrung gebracht würde. Es ist aber falsch, die Möglichkeiten, die man im ganzen Körper nicht vorfindet, in den Zellen ohne Bedenken vorauszusetzen. Merkwürdig bleibt es aber, welche weite Verbreitung solche Anschauungen gefunden haben, mit welcher Vorliebe man insbesondere von dem degenerativen Charakter der Tumorzellen, von einer sarkomatösen oder carcinomatösen Entartung eines Organes spricht. Wenn man solche Vorstellungen einmal bis in die letzten Konsequenzen durchdenken wollte, würde man sicherlich bald davon abstehen.

Das Vorhandensein einer besonderen Eigentümlichkeit der Tumorzellen sucht man aber viertens mit ihrem Aussehen zu begründen. Denn allerdings verhalten sich die Zellen unter dem Mikroskop in vielen Fällen anders als die normalen Elemente, von denen wir sie ableiten. Aber daß daraus nun eine selbständige zerstörende Wachstumsfähigkeit folgt, das ist lediglich eine Konstruktion. Der Befund hat nichts Überraschendes. Wir würden uns im Gegenteil wundern müssen, wenn die Zellen unter den von de

Norm abweichenden Bedingungen sich morphologisch genau so verhielten wie sonst. Sie werden vielmehr ihre typischen Strukturen weniger gut oder nicht mehr zur Ausbildung bringen können und so beruht die Verschiedenheit größtenteils auf einer Vereinfachung ihrer Zusammensetzung oder auf einer Rückkehr zu einer früheren Entwicklungsstufe, also im allgemeinen auf einem Rückschlag, wie ich es nannte (siehe unter anderem meine Geschwulstlehre). Doch kommt weiter in Betracht, daß es sich auch um Tumoren aus embryonalen Keimen handeln kann, die deshalb noch nicht voll differenziert sind. Und wenn ein Carcinom von den Ausführungsgängen einer Drüse ausgeht, so werden sich seine Epithelien von den funktionellen Elementen deutlich abheben.

Nun weist man aber gern darauf hin, daß man am Rande der Krebse sehen könne, wie die normalen Epithelien sich in die des Tumors umwandelten. Das ist z. B. besonders von Marchand betont worden. Aber da liegt eine Täuschung vor, die nach meinen eingangs besprochenen Untersuchungen über das Wachstum des Carcinomes eigentlich nicht mehr möglich sein sollte. Man wird sich notwendig daran gewöhnen müssen, daß alle Neubildungen nur aus sich heraus wachsen, und daß es sich da, wo man Umwandlung zu sehen glaubte, soweit nicht etwa nebensächliche Änderungen der Zellen vorliegen, bereits um Tumorzellen handelt, die dorthin vorgedrungen sind (s. Heft 1 dieser Abhandlungen S. 34). Man kann sich also für die vermeintliche Umwandlung normaler Zellen in Geschwulstelemente nicht mehr

auf die Randteile der Neubildungen berufen (s. meine Geschwulstlehre).

Wir kommen zu einem fünften Punkt. Wir müssen die Frage aufwerfen, wie denn die Epithelien dazu gebracht werden sollen, die beanspruchte Änderung einzusehen. Es könnte natürlich nur unter dem Einfluß aus der Außenwelt oder aus dem Körper selbst stammender Einwirkungen, „Reize" geschehen. Diese machte man früher und bei Annahme von Parasiten auch heute vielfach noch für die Zellwucherung direkt verantwortlich. Doch hat man das jetzt im allgemeinen aufgegeben. Es brach sich die Überzeugung Bahn, daß weder ein Mikroorganismus, wie ich oben schon hervorhob, noch ein anderer Reiz auf diesem Wege unvermittelt eine Tumorwucherung anzuregen vermöchte. Man müßte denn eben den Gedanken verteidigen wollen, daß die Zellen aus Ärger über die andauernde Irritation einen Ausweg in das Bindegewebe suchten. Jetzt also lehnt man im allgemeinen diese direkte Wirkung ab und läßt nun den Reiz zunächst eine Metamorphose in dem morphologischen und biologischen Verhalten der Epithelien hervorbringen. Dann soll dieselbe Schädlichkeit oder eine andere die umgestalteten Elemente zum Einwachsen in fremde Gewebe bringen oder die Zellen sollen auch aus eigenem Antriebe in Wucherung übergehen.

Wie nun aber der Reiz die Metamorphose bewerkstelligt, bleibt völlig unklar. Man nimmt es an, ohne eine Erklärung dafür auch nur zu versuchen. Aber man mache sich doch klar, was das bedeutet. Die Zellen sollen unter der

Einwirkung eines Reizes die normalen, ihnen erblich fest anhaftenden Eigenschaften aufgeben und dafür neue biologische, ihnen sonst fehlende Qualitäten, mag man sie definieren wie man will, gewinnen. Ist das denkbar? Ich bin vom Gegenteil überzeugt. Wenn man eine Amöbe noch so lange und auf noch so verschiedene Weise reizt, niemals wird sie eine qualitative, wesentliche, biologische Änderung eingehen, sie wird wie bisher weiter leben, oder sie wird rascher oder langsamer zugrunde gehen. Aber den Zellen unseres Körpers traut man alles zu. Man macht ohne Bedenken die Hypothese, daß sie zu einer derartigen Umwandlung fähig seien, zu einer Metamorphose, wie man sie gerade wünscht, wie man sie zur Erklärung der Tumoren nötig zu haben glaubt. Aber jeder Reiz wirkt entweder auslösend auf die Funktion einer Zelle oder er schädigt sie, wenn sie auch nicht immer schwer darunter leidet. Aber sie gewinnt jedenfalls keine Umwandlung im progressiven Sinne, um den es sich ja bei den Neubildungen hándeln würde.

Nun hat man freilich wohl gemeint, daß der Reiz zwar nicht die einzelne Zelle ändern könnte, daß er aber wie bei der Phylogenese ungezählte Zellgenerationen ganz allmählich umzugestalten vermöchte. Aber auch das ist kein Ausweg. Denn bei der Entwicklung der organischen Welt haben äußere Einwirkungen niemals etwas bewirkt, was die harmonische Anordnung der einzelnen Gewebe zu stören geeignet wäre, was zu einer Vernichtung von Körperteilen oder des ganzen Organismus durch eine bestimmte Zellart Veranlassung geboten hätte. Die Phylogenese könnte

also nur insoweit herangezogen werden, als eben die typischen Vorgänge sehr allmählich ablaufen. Aber das nutzt uns nichts für die Tumoren. Denn ob wir die vorausgesetzte Umwandlung der Zelle auf einmal oder in zahllosen kleinen Schritten vor sich gehen lassen, das macht keinen Unterschied. Die Entstehung des geringen Grades der abnormen beologischen Änderung ist uns ebenso unverständlich, wie die ganze Metamorphose durch einen einzigen in einer Zelle ablaufenden Prozeß.

Schließlich stellen wir noch eine Frage. Wenn allgemein zugegeben werden muß, daß die angenommenen biologischen Änderungen lediglich theoretisch konstruiert sind, daß ihr Zustandekommen unbegreiflich ist, daß der strikte Beweis ihrer Bedeutung für die Entstehung der Tumoren nicht aufgezeigt werden kann, was sollen dann diese Hypothesen? Sie fördern uns in keiner Weise, sie bringen uns nicht einmal, wie es eine gute Hypothese voraussetzt, als heuristisches Prinzip irgendwelchen Nutzen. Wie anders ist es da mit der Ableitung der Tumoren von ausgeschalteten Keimen. Wo man mit dieser Vorstellung an die Erklärung der Geschwülste herangeht, kommt man zu neuen Resultaten. Möchte doch jeder, der es noch nicht tat, den Versuch mit dieser Auffassung machen. Der Erfolg wird nicht ausbleiben.

Primäre biologische Änderungen von Zellen lassen sich also nicht fruchtbringend verwerten. Wir müssen sie für die Erklärung der Carcinomgenese ebenso wie die parasitären Theorien als unbrauchbar bezeichnen

und sind verpflichtet andere Wege zu betreten, auf denen ein Verständnis ermöglicht werden kann.

In meinen ersten Arbeiten über die Entstehung des Krebses war ich zu dem Resultat gelangt, daß die Grundlage zu suchen sei in einer subepithelialen Wucherung des Bindegewebes, die sich in die Epidermis (besser in Schleimhautepithel und Drüsen) fortsetze, deren Zellen auseinanderdränge, isoliere und so zu einer selbständigen carcinomerzeugenden Wucherung bringe. Ich habe an dieser Auffassung lange festgehalten, aber im Laufe der Zeit sah ich ein, daß jene Isolierung nicht immer nachzuweisen ist und so erklärte ich es schon in meiner allgemeinen Pathologie (1901) für möglich, daß auch ein kontinuierliches Tiefenwachstum des Epithels in das Bindegewebe aufgenommen werden müsse. Die jüngsten Untersuchungen Borrmanns (Zeitschr. für Krebsforschung I.) haben mich nach dieser Richtung noch weiter belehrt. In der Tat ist jene Trennung der Epithelien aus dem Zusammenhang nicht nur nicht notwendig, sondern sogar nur in einer kleinen Zahl beginnender Krebse vorhanden. Ich kann ihr daher heute höchstens noch eine das Einwachsen des Epithels begünstigende Bedeutung beilegen.

Man hat wohl gesagt, daß auf diese Weise meine Vorstellung von der Genese des Carcinoms alles Charakteristische einbüße. Das ist aber nicht richtig. Wie aus den folgenden Ausführungen hervorgeht, unterscheidet sich meine Ansicht von allen anderen durch zwei Punkte. Erstens halte ich eine subepitheliale entzündliche Veränderung des Bindegewebes für den einleitenden Prozeß, der das Tiefenwachstum des Epithels auslöst und zweitens lehne ich jede primäre biologische Änderung der Epithelien ab.

Mein Irrtum war in doppelter Weise zustande gekommen. Erstens hatte ich zufällig mehrere der im ganzen seltenen Fälle mit Isolierung in die Hand bekommen und zweitens waren meine Carcinome nicht alle Anfangsstadien im engeren Sinne, sondern zum Teil schon weiter vorgeschritten, so daß sie demgemäß Verhältnisse boten, wie wir sie an der Grenze carcinomatöser Epithelgebilde gegen eine hier so oft vorhandene starke zellige Infiltration nicht selten sehen.

Damals war ich mir eben noch nicht so völlig klar über die Bedeutung des Carcinomwachstums für die richtige Beurteilung der genetischen Verhältnisse, wie ich es später wurde. Erst als ich mich fortschreitend vergewisserte, daß, wie ich es zuerst 1895 (Virchows Archiv Bd. 141) aussprach und wie es heute als unzweifelhaft feststehend angesehen werden muß, der Krebs ebenso wie alle anderen Tumoren nur aus sich herauswächst, da ergab es sich mit Notwendigkeit, daß nicht etwa schon frühe Stadien, sondern daß nur die allerersten Anfangsprozesse die Entstehung der Neubildung aufzuklären geeignet sind. Das habe ich dann in zahlreichen Arbeiten, in meiner pathologischen Histologie und in meiner allgemeinen Pathologie immer wieder betont. Damit war die selbstverständliche Grundlage gewonnen, von der auch Borrmann bei seinen Untersuchungen ausgehen mußte.

Indem ich so immer konsequenter die Anfangsstadien ins Auge faßte, konnte ich, aufs wirksamste unterstützt durch Borrmanns Resultate, mit aller Entschiedenheit daran festhalten, daß dem carcinomatösen Epithelwachstum stets eine Veränderung

des Bindegewebes voraufgeht. Es ist zwar mancher Einwand dagegen erhoben worden, aber es geschah auf Grund ungenügender, d. h. entweder zu weit vorgeschrittener oder unrichtig gedeuteter Präparate. Und der eine von W. Petersen angeführte und häufig gegen mich verwertete Fall wurde durch Borrmann seiner Beweiskraft entkleidet.

Die Bindegewebeveränderung ist zum Verständnis der Carcinomgenese unbedingt erforderlich. Ohne sie ist ein Hineinwachsen des Epithels in die Tiefe unmöglich. Im erwachsenen Organismus ist die Grenze zwischen beiden Geweben in typischer Weise festgelegt, sie wird nicht mehr überschritten, solange die Verhältnisse normal sind.

Anders ist es in der Entwicklungszeit. Hier gibt es ein typisches Tiefenwachstum bei der Drüsenbildung. Aber hier stellt es einen charakteristischen, entwicklungsgeschichtlichen Vorgang dar, der nur einen gewissen Umfang erreicht und sich bei dem Erwachsenen nicht wiederholt. Und auch er ist nicht so zu deuten, daß das Epithel in unverändertes Bindegewebe eindringt. Stets sehen wir parallel oder vorher die Bindesubstanz sich in eine besonders gefäß- und zellreiche Lage von bestimmter Anordnung umwandeln, die sich über dem vordringenden Epithelzug immer wieder erneuert.

Nun können freilich, wie ich (Arch. f. Entwickl. Mech. 18) auch später unter besonderen Bedingungen nach wiederholter Abkratzung talgdrüsenarmer Epidermis an der Unterfläche des Kaninchenohres noch Drüsen (Talgdrüsen) entstehen, aber dann läuft der

Prozeß anders ab. Ein eigentliches Tiefenwachstum kommt nur in sehr geringem Maße zustande. Die zu Drüsen werdenden Epithelfortsätze dringen nur wenig in kleine Lücken des Bindegewebes vor, aber dieses bildet eine nach aufwärts wachsende Granulationsschicht und seiner Dicke entsprechend verlängern sich die zunächst kurzen Epithelsprossen in sich, ohne ihr unteres Ende in das alte Bindegewebe einzusenken. Dabei erzeugen sie aber in die zellreiche Zwischensubstanz seitliche Sporen, so daß gelappte Drüsenkomplexe entstehen.

Ähnlich wie bei diesen Experimenten ist es mit den Epithelzapfenbildungen bei verschiedenartigen Entzündungen. Hier sproßt subepithelial eine mehr oder weniger dicke Schicht eines Granulationsgewebes. Von dem gleichzeitig durch Zellteilungsprozesse ausgezeichneten Epithel gehen dann in dem eben besprochenen Sinne zahlreiche Fortsätze aus, die aber ebenso wie dort nicht eigentlich nach unten, jedenfalls nie in die unter der Granulationsschicht gelegene normale Cutis wachsen, sondern sich entsprechend der Erhebung der neugebildeten Bindesubstanz in sich nach oben verlängern, dabei aber freilich in die entzündlich proliferierende Schicht hinein auch in wechselndem Umfang Seitensprossen treiben.

Alle diese Vorgänge zeigen, wie wesentlich für das zapfenförmige Epithelwachstum die subepitheliale Veränderung ist, mag es sich nun wie bei der embryonalen Bildung der Drüsen um ein wirkliches oder wie bei jener Entwicklung der Talgdrüsen und bei den Entzündungen um ein scheinbares Tiefenwachstum handeln. Bei unveränder-

tem Bindegewebe würden sich jedenfalls niemals Epithelzapfen bilden.

Diese Erfahrungen übertragen wir auf das Carcinom, für dessen Epithelwucherung die entzündliche Umwandlung des Bindegewebes notwendige Voraussetzung ist. Sie löst das Eindringen des Epithels aus.

Wie sollen wir nun aber ihr Zustandekommen deuten? Was veranlaßt die zellige Umwandlung des Bindegewebes, die wir im allgemeinen als eine entzündliche auffassen müssen? Sicherlich nicht irgend eine einheitliche für alle Fälle geltende schädliche Einwirkung. Wahrscheinlich können die verschiedenartigsten lange dauernden chronischen Reizungen in Betracht kommen. In der klinisch beobachteten Ätiologie des Carcinoms spielen sie ja eine außerordentliche Rolle. Man denke an die Bedeutung des starken Tabakrauchens, insbesondere des Pfeifenrauchens für die Entstehung der Krebse der Lippe und des Mundes, an die chronisch entzündlichen Verdickungen des Mundepithels bei der Genese vieler Zungen- und Wangencarcinome, an die Paraffin- und Schornsteinfegerkrebse, an die Carcinome auf dem Boden langdauernder Wunden, an die Beziehung der Haut-, besonders der Gesichtscarcinome zur Seborrhoe und zu mangelnder Hautpflege, an die Lupuscarcinome usw. Allen den ätiologisch wichtigen Prozessen gemeinsam ist der langsame Verlauf, der sich manchmal über viele Jahre erstreckt. Akute Entzündungen haben kein Carcinom im Gefolge. Das Eindringen des Epithels in das Bindegewebe und die daran sich anschließenden, noch zu besprechenden Wachstums-

erscheinungen gehen nur ganz allmählich vor sich. Darin liegt auch der Grund, weshalb wir nicht imstande sind, experimentell die Bedingungen für die Carcinomgenese herzustellen.

Das zuletztgenannte, das Lupuscarcinom, gibt uns aber zugleich ein Beispiel dafür, in welchem Sinne auch Parasiten für die Krebsgenese in Betracht kommen könnten. Wie bei ihm die Tuberkelbazillen, so könnten in anderen Fällen auch andere Mikroorganismen dadurch bedeutungsvoll werden, daß sie die subepithelialen Vorgänge im Bindegewebe veranlaßten. Aber das wäre natürlich durchaus verschieden von dem, was die oben erörterten parasitären Theorien wollen. Denn abgesehen davon, daß nur bei einem Teile der Tumoren von dieser Ätiologie die Rede sein könnte, würden die fraglichen Lebewesen doch nicht als spezifische Erreger der Epithelwucherung, sondern nur durch Vermittlung der entzündlichen Erscheinungen im Bindegewebe eine Rolle spielen.

Wie dem aber auch sei, jedenfalls haben wir in der zelligen Umwandlung des Bindegewebes die wichtigste Grundlage für die Entstehung des Krebses gewonnen.

Nun müssen wir aber zwei durch Übergänge verbundene Gruppen von subepithelialen bindegewebigen Veränderungen unterscheiden.

In der einen handelt es sich um die gewöhnlichen, mit lebhafterer Wucherung, Gefäßneubildung und zelliger Infiltration einhergehenden Entzündungsprozesse. Sie führen zur Bildung einer Granulationsschicht, die das Epithel unter gleichzeitiger Ver

längerung der Papillen oft beträchtlich hebt und die Entstehung mehr oder weniger langer parallel und regelmäßig angeordneter Zapfen veranlaßt. So kommt es zu einer Art Hypertrophie der Haut, die aber den normalen Bau nicht prinzipiell ändert und in ähnlicher Weise in den gutartigen fibroepithelialen Tumoren vorhanden ist. Die Zapfen sind dabei nicht in die Tiefe vorgedrungen, ihr unteres Ende liegt nicht unter dem normalen Niveau, sie sind lediglich nach aufwärts verlängert (Fig. 502 meiner Geschwulstlehre). Ein Carcinom entsteht bei solchen Entzündungen relativ selten und nur dann, wenn nach längerer Zeit das Epithel in analoger Weise, wie es jetzt zu erörtern ist, in das nun auch in größere Tiefe zellig umgewandelte Bindegewebe eindringen kann.

In der zweiten Kategorie, dem eigentlichen Gebiete der Carcinomgenese, kommt es nicht so sehr zur Bildung einer völlig neuen, nach oben wachsenden Granulationsschicht, als zu einer zelligen Umgestaltung eines subepithelialen Bindegewebebezirkes, dessen Umfang dadurch aber natürlich auch zunehmen und eine Hebung des Epithels bewirken muß.

So werden ähnliche Verhältnisse geschaffen, wie bei der embryonalen Drüsenbildung. Das veränderte, zellreiche, mit der Epidermis nicht mehr wie sonst verbundene Bindegewebe bildet keine unübersteigbare Grenze mehr für die Epithelzellen, die nun wurzelförmig in die Tiefe zu sprossen beginnen, wie sie es bei dem Embryo und überall da tun, wo sich ihnen eine, hier zwischen den vermehrten Zellen gegebene Lücke bietet. An allen Stellen, an denen das Binde-

gewebe in dieser oder ähnlicher Weise eine Widerstandsherabsetzung erfährt, dringt das Epithel nach unten vor. Man sieht das besonders gut an Stichwunden, z. B. der Cornea, in die das Epithel sehr tief, manchmal durch die ganze Dicke der Hornhaut hineinwächst.

Ein solches wurzelförmiges Sprossen muß natürlich eine gewisse Ähnlichkeit mit der Drüsenbildung haben. Es entstehen verzweigte Zellstränge. Aber es machen sich von vornherein Unterschiede geltend. Die Drüsen bilden typisch gebaute, baumförmig verzweigte Komplexe, jene Wurzeln dagegen unregelmäßig verästigte Züge ohne eine bestimmte Anordnung. Doch liegt darin noch nicht allein das Merkmal des werdenden Carcinomes. Es wäre ja doch denkbar, daß aus den Wurzeln ebenfalls, aber abnorm konfigurierte Drüsen hervorgingen. Weshalb geschieht das nicht? Zweifellos deshalb, weil das Bindegewebe nicht in typischer Weise an dem Wachstum teilnimmt. Es wuchert gleichsam für sich, ohne die bei der Drüsenbildung vorhandene und notwendige Beziehung zum Epithel und gewährt diesem nur die allgemeine Möglichkeit des Eindringens. Es ist ja nicht in typischer Weise, wie bei dem Embryo, umgebildet, es ist ohne bestimmte Regel durch äußere Einflüsse zellig geworden und kann so dem sprossenden Epithel nicht die unumgänglich erforderliche normale Grundlage bieten. Also deshalb schreitet das Epithel nicht zur Drüsenbildung fort, eben deshalb erreicht es keinen Abschluß seines Wachstums und dringt vielmehr dauernd, wenn auch langsam in die zellige Binde-

substanz weiter vor. Und schließlich macht es nun auch nicht mehr Halt, wenn es an Stellen kommt, bis zu denen die primäre Bindegewebeveränderung nicht mehr reicht. Denn nun machen sich noch andere Umstände geltend. Je länger und je unregelmäßiger das Epithel sproßt, um so mehr verliert es seinen organischen Zusammenhang mit der Epidermis. Es sollte seine Zellen regelmäßig nach oben schicken können, so daß sie dann zur Hornschicht aufrückten. Das wird mehr und mehr unmöglich. Das Epithel setzt seine Vermehrung fort, aber es ist gezwungen, im Bindegewebe zu bleiben. So wird es hier nach und nach selbständig und unabhängig von der Epidermis bez. den Ausgangsgebilden. Es schaltet sich allmählich selbst aus dem normalen Verbande aus und bringt so die dauernde Wachstumsfähigkeit, die allen Zellen an sich zukommt, die aber nur in den aus dem Zusammenhang getrennten ausgelöst wird, zum Ausdruck. Nun vermag es auch, begünstigt durch noch zu besprechende besondere Umstände, in primär unverändertes Bindegewebe und in alle andern Teile hineinzuwachsen.

So kommt die Genese des Carcinomes, ohne daß wir eine unverständliche Änderung der Epithelien in Anspruch nehmen müssen, in Übereinstimmung mit der aller andern Tumoren.

So können wir aber auch verstehen, weshalb sich auch an gewöhnliche Entzündungen gelegentlich die Krebsentwicklung anschließt. Sobald die Wucherung des Bindegewebes nicht nur zum Wachstum nach oben, sondern auch zu Veränderungen in der Tiefe führt, dann von den untersten Enden der zunächst nur nach

oben verlängerten Zapfen ein dem besprochenen analoges wurzelförmiges Wachstum nach unten ausgehen.

Das sind aber Fälle, in denen zunächst kein Verdacht auf Carcinom bestand. Es gibt aber andere, in denen auch bei unzweifelhaft beginnenden Carcinomen die Bildung einer höheren neuen Granulationsschicht statthat, und bei denen erst später das eigentlich krebsige Tiefenwachstum des Epithels beginnt. Solche Beobachtungen kann man z. B. an der Lippe und am Penis machen.

Aber wenn wir nun nach unsern bisherigen Erörterungen die allmähliche Selbstausschaltung des Epithels als die Erscheinung ansehen, die zu dem eigentlichen carcinomatösen Tiefenwachstum führt, so können wir doch noch auf zwei Umstände hinweisen die diesen Vorgang unterstützen werden.

Der eine ist in bald mehr bald weniger ausgesprochenen biologischen Veränderungen der Epithelien gegeben. Unter den abnormen Verhältnissen in dem entzündeten Bindegewebe erfahren die Zellen einen Verlust an differenzierenden Eigenschaften, einen Rückschlag (eine Rückbildung), wie ich es nannte (s. unter anderm meine Geschwulstlehre) und können dadurch vielleicht besser vermehrungsfähig werden weil sie durch die Funktion nicht mehr in Anspruch genommen sind. Diese Umgestaltungen kommen auch in der Anaplasie v. Hansemanns und in den Vorstellungen Benekes zum Ausdruck. Sekundär also, an den ausgeschalteten Zellen, gelangen diese entdifferenzierenden Prozesse zur Geltung. Primäre Bedeutung konnten wir ihnen dagegen nicht zuerkennen.

Der zweite Umstand ist in dem Einfluß gegeben, den der Stoffwechsel der wachsenden Epithelien auf die Umgebung ausübt. Die normalen verhornenden, untergehenden Epidermiszellen werden nach außen abgestoßen, die Drüsenzellen geben ihr Sekret an die Ausführungsgänge ab. Bei den ausgeschalteten Epithelien ist dagegen eine Entfernung solcher regressiv veränderter Elemente und der ausgeschiedenen Stoffe nicht mehr möglich. Ihr Liegenbleiben oder vielmehr ihre partielle Resorption kann aber sehr wohl im Verein mit den reichlicher gebildeten Stoffwechselprodukten der lebhaft wuchernden Zellen schädlich auf das angrenzende Bindegewebe wirken. So kommt dessen gewöhnlich vorhandener Zellreichtum zustande. Insbesondere findet auf diese Weise die bekannte kleinzellige Infiltration an der Grenze des Krebses ihre Erklärung. Ich fasse sie nicht mehr in dem Maße, wie ich es früher tat, als einleitende Umwandlung des Bindegewebes auf. Denn dieses, der Epithelwucherung in dem besprochenen Sinne vorausgehende Metamorphose beruht vorwiegend auf einer Zunahme der fixen Elemente. Die Lymphocyten spielen nur eine geringere Rolle. Sie treten in großer Zahl im allgemeinen erst auf, wenn der Krebs schon deutlich als solcher erkennbar ist. Aber dann lockert die zellige Infiltration das Gewebe und bietet so dem Epithel immer wieder die Gelegenheit zum Eindringen.

So also, d. h. sekundär kann man an Marchands Vorstellung anknüpfen. Nicht primär bilden die Epithelien Gifte, die ihnen ein Eindringen in die Tiefe ermöglichen, aber nachdem sie aus-

geschaltet sind, kommt ihre physiologisch-chemische Einwirkung auf das Bindegewebe in Betracht.

Überblicken wir nun noch einmal das bisher Gesagte, so ergibt sich, daß wir die Genese des Carcinomes ohne Zuhilfenahme unverständlicher primärer Epitheländerungen aus einer chronischen subepithelialen zelligen Umwandlung des Bindegewebes, aus dem der Drüsenbildung analogen wurzelförmigen Eindringen des Epithels und aus seiner allmählichen Ausschaltung ausreichend verständlich machen können.

Gegen diese meine Auffassung hat sich Borrmann ausgesprochen, aber mit nicht genügenden Gründen.

Er meint zunächst, es sei noch nicht ausreichend festgestellt, daß bei der normalen Drüsenbildung die Umwandlung des Bindegewebes dem Eindringen des Epithels vorausginge. Daran ist aber nur so viel richtig, daß die zellige Metamorphose der Bindesubstanz nicht lange und in großem Umfange vorher besteht, sondern daß die Epithelsprossung sehr bald einsetzt und daß also sehr frühzeitig ein gemeinsames Wachstum beider Teile stattfindet. Niemals aber wächst das Epithel in die unveränderte Cutis hinein. Ohne die Bindegewebewucherung könnte überhaupt keine Drüse zustande kommen, weil ein charakteristisch gebautes und in dieser Form erst durch jenes Wachstum entstehendes Gerüst eine notwendige Voraussetzung für die richtige Struktur und Anordnung des Epithels ist.

Diese Verhältnisse lassen sich auf das Carcino-

übertragen. Die bindegewebige Umwandlung, die den normalen Gewebewiderstand herabsetzt, löst das Wachstum des Epithels aus. Es dringt sprossenförmig in die veränderte Cutis vor.

Borrmann hebt zweitens hervor, daß die zellige Umgestaltung des Bindegewebes sich oft über größere Flächen ausdehne, daß aber die Carcinomentwicklung nur an einer kleinen Stelle erfolge, während man doch erwarten müsse, daß sie überall vor sich ginge. Aber es hat doch nicht die geringste Schwierigkeit sich vorzustellen, daß bald hier bald dort die Veränderung der Cutis dem Einwachsen des Epithels besonders günstig ist. Nicht selten entsteht ja auch das Carcinom an mehreren Orten des entzündeten Bezirkes und wenn diese früh sich entwickelnden Krebse nicht so rasch das ganze Gebiet einnähmen, so würden in ihm sicherlich noch viel mehr erste Bildungsstätten aufzufinden sein.

Drittens führt Borrmann die ohne Zusammenhang mit der Epidermis entstehenden Carcinome an, von denen sogleich die Rede sein soll. Aber das trifft nur einen Teil der Krebse und auch bei ihnen kommen wir ohne meine Vorstellungen nicht aus.

Endlich meint er, es sei fraglich, ob aus völlig differenziertem Epithel sich noch Drüsen bilden könnten. Aber das habe ich nachgewiesen (Arch. f. Entw. Mech. Bd. 18).

Meine Darstellung bleibt also bestehen.

Nun hat Borrmann den Versuch gemacht, die Carcinomgenese noch auf anderem Wege dem Verständnis näher zu bringen. Er hat ausgezeichnete Beobachtungen mitgeteilt, aus denen sich ergibt, daß

die nicht verhornenden Hautcarcinome sehr gewöhnlich aus Epithelkeimen hervorgehen, die in früherer, wahrscheinlich embryonaler Zeit abgesprengt wurden und subepidermoidal liegen blieben. Er hat weiterhin Neigung anzunehmen, daß auch alle anderen Carcinome der Haut aus solchen frühzeitig isolierten Keimen entstehen könnten, die dann allerdings bei den Krebsen, die von Anfang an kontinuierlich aus der Epidermis hervorwachsen, in letzterer, also zwischen den gleichartigen Epithelien gelegen sein müßten.

Diese Schlußfolgerungen gehen mir nach den bis jetzt vorliegenden Tatsachen noch zu weit. Daß allerdings bestimmte, von Borrmann genauer umschriebene Krebsformen aus abgesprengten Keimen entstehen, ist zum mindesten für einen Teil der Fälle sicher. Daß aber die sich im Zusammenhang mit der Epidermis bildenden und wurzelförmig in die Tiefe vordringenden Zellen Abkömmlinge von intraepidermoidal ausgeschalteten Epithelkeimen sind, das ist zunächst doch noch nichts als eine, wie ich zugebe, konsequent gedachte Vermutung, die man aber immerhin für die fernere Forschung im Auge behalten sollte.

Aber nun wird kurz zu erörtern sein, was wir überhaupt mit der Vorstellung, daß die Carcinome aus isolierten Epithelkeimen entstehen können, gewinnen.

Da ist denn zu betonen, daß die embryonale Absprengung für sich allein nicht genügt. Sonst könnten die Keime nicht viele Jahrzehnte lang und sicherlich sehr oft dauernd ruhig liegen bleiben. Sie befinden sich also zunächst unter Verhältnissen, die offenbar ihrem Wachstum nicht günstig sind. Die

Epithelien wuchern erst bei Eintritt besonderer Umstände. Auch nach Borrmann muß eine entzündliche Änderung des zum Zellkomplex gehörenden Bindegewebes hinzukommen, damit die Wucherung des Epithels eintritt. Aber muß dann der Keim in carcinomatöses Wachstum geraten? Durchaus nicht. Zunächst wäre nichts anderes zu folgern, als eine mehr oder weniger gleichmäßige Zunahme des Komplexes. Es könnte etwa ein größerer Epithelhaufe, oder eine Epithel- oder Dermoidcyste oder ein drüsenähnlich gebautes Gebilde entstehen. Es wäre aus der Absprengung durchaus nicht abzulesen, weshalb ein wurzelförmiges Aussprossen stattfinden sollte, wie es beim Carcinom der Fall sein müßte. Ein derartiges Wachstum kann erst eintreten, wenn das ausgeschaltete Epithel die ihm innerhalb der normalen Epidermis und deshalb auch an dem neuen Orte zukommende Fähigkeit in verändertes Bindegewebe hineinzusprossen, zum Ausdruck bringt und ähnlich wie bei der embryonalen Drüsenbildung, nur in atypischer Weise, wurzelförmige Fortsätze aussendet. Die Art der Auslösung ist also in beiden Fällen dieselbe. Auch auf abgesprengte Epithelkeime müssen die von mir betonten Gesichtspunkte angewendet werden.

Man sieht das am besten an den Dermoidcysten, die doch aus isolierten Epithelkomplexen hervorgehen. Wenn an ihnen ein Carcinom zur Entwicklung gelangt, so kann es nur auf die Weise geschehen, wie ich es oben schilderte. An dem Dermoid sind die gleichen Bedingungen gegeben wie an der normalen Epidermis. Und so wird auch ein beliebiger abgesprengter Epithel-

keim so lange expansiv wachsen, bis er durch Umwandlung des Bindegewebes zur drüsenähnlichen Aussprossung gebracht wird.

Wie wenig die Ausschaltung an sich zur Carcinomentwicklung führt, sehen wir an den unzweifelhaft aus abgesprengten Keimen entstehenden Cylindromen (s. meine Geschwulstlehre) und an den bekannten Parotistumoren. Sie wachsen sehr lange und manchmal dauernd expansiv und erst, wenn später hier oder dort besondere Gelegenheit geboten ist, wenn das Bindegewebe irgendwo das Eindringen gestattet, beginnt das Epithel zuweilen sprossenförmig vorzudringen. Aus dem gutartigen Tumor wird ein maligner.

Nun kann man allerdings zwei Gesichtspunkte geltend machen, welche das Krebswachstum isolierter Epithelien begünstigen mögen.

Erstens nämlich ist es selbstverständlich, daß das Epithel, welches wurzelförmig aus dem Keim aussproßt, rascher die definitive Ausschaltung erfährt, welche zum dauernden Carcinomwachstum gehört, als wenn es aus der normalen Epidermis hervorgeht.

Zweitens aber werden die Zellen des Keimes vielleicht auch aus dem Grunde leichter zu wachsen vermögen, weil sie vermutlich die bei der Absprengung vorhandene geringe Höhe der Differenzierung beibehalten haben und daher den oben besprochenen Rückschlag nicht erst zu erleiden brauchen. Borrmann meint, daß diese geringere funktionelle Ausbildung, dieser mehr embryonale Charakter auch den Umstand verständlich machte, daß die fraglichen Carcinome nicht oder nur unvollkommen zu verhornen pflegen und daß umgekehrt eben diese mangelhafte Verhornung einen Schluß auf die embryonale Ausschaltung zulasse. Zwingend ist diese Überlegung nicht.

Aber die Vorteile, welche diese beiden Eigentümlichkeiten abgesprengter Keime mit sich bringen, sind nicht derart, daß man deshalb daran denken müßte, die Genese aus isolierten Epithelien auf alle Krebse zu übertragen. Die Epithelien stellen überall ein Gewebe dar, dem die Fähigkeit, in verändertes Bindegewebe hineinzuwachsen, auch ohne primäre Absprengung anhaftet und welches dann eben bei diesem Vordringen sich selbst ausschalten und dabei die einfachere Beschaffenheit früherer Entwicklungsstadien annehmen kann.

Aber wenn wir oben diese Entdifferenzierung als ein das carcinomatöse Wachstum begünstigendes Moment bezeichneten, so werden wir doch insofern nicht genötigt sein, sie durchgängig in Anspruch zu nehmen, als die Zellen, durch deren Wucherung der Krebs entsteht, sehr oft nicht die voll entwickelten Epithelien sind. Das Hautcarcinom geht von den untersten Epithelschichten aus, die als beständig sich vermehrende Elemente den embryonalen Charakter bis zu einem gewissen Grade bewahrt haben, die Drüsenkrebse entwickeln sich (von den malignen Adenomen abgesehen) wohl niemals aus den sezernierenden Zellen, sondern immer aus den Epithelien der Ausführungsgänge.

So brauchen wir also nicht notwendig die embryonale Ausschaltung, um die aus einer geringen Differenzierung der Epithelien sich ergebenden Eigentümlichkeiten der Carcinome verständlich zu machen. Der Rückschlag einerseits und der eben betonte Ausgang des Krebses von nicht funktionell

differenzierten Epithelien andererseits reichen zur Erklärung aus.

Wir sind am Schlusse unserer Besprechungen. Auf Grund der hier vorgetragenen Anschauungen gestaltet sich nun die Genese des Krebses folgendermaßen:

Alle Geschwülste entstehen aus abgesprengten, isolierten, ausgeschalteten Keimen, das Carcinom also aus Epithelien, die den Zusammenhang mit dem normalen Gewebe verloren haben.

Die Ausschaltung des Epithels erfolgt auf Grund einer subepithelialen entzündlich-zelligen Umwandlung des Bindegewebes. Sie ermöglicht dem Epithel nach Art der Drüsenbildung in die Tiefe zu wachsen. Aber die veränderte Bindesubstanz geht nicht die typische organische Verbindung mit dem Epithel ein. Daher wächst dieses dauernd, verliert mehr und mehr seinen funktionellen Zusammenhang mit dem Ursprunggewebe und schaltet sich so selbst aus. Dadurch erst gewinnt es die volle Fähigkeit, nun auch in unverändertes Bindegewebe und in alle anderen Teile hineinzudringen.

Diese Art der Genese macht uns die außerordentlich lange, über Jahre sich erstreckende, von keinem anderen Standpunkt in gleicher Weise verständliche Entwicklung des Carcinomes begreiflich. Nur ganz allmählich dringt das Epithel in das sich umwandelnde Bindegewebe ein und nicht minder langsam erfährt es seine Ausschaltung.

Begünstigend für die Genese ist in einer

noch genauer festzustellenden Zahl von Fällen das Vorhandensein von Gewebekeimen, die in der Embryonalzeit oder später abgesprengt wurden, sowie ferner in den übrigen Fällen die entweder im Ausgangepithel schon vorhandene oder sekundär durch Rückschlag zustande kommende geringere Differenzierung der Epithelien und die Einwirkung der in dem ausgeschalteten Epithel erzeugten Stoffwechselprodukte auf die Umgebung.

Nachtrag.

Während des Druckes dieser Abhandlung erschien eine Monographie von Spude, „Die Ursache des Krebses und der Geschwülste im allgemeinen“. Der Verfasser rechnet mit Toxinwirkungen. Er sah bei einem bez. zwei Carcinomen, die sich noch in den ersten Anfangsstadien befanden, bez. solche seiner Meinung nach neben vorgeschrittenen Tumorabschnitten noch erkennen liessen, mancherlei Veränderungen im Bindegewebe, wie vor allem hyaline Umwandlungen, wie sie übrigens schon Unna beschrieben hat, wechselnde Zellinfiltration und Gefäßanomalien. Er beobachtete ferner am Epithel vacuoläre Quellung des Protoplasma, weitergehende Degenerationen und Einwachsen einzelner Epithelzellen in das Bindegewebe. So weit könnte man ihm folgen. Aber was darüber hinausgeht, sind Spekulationen ohne jede Basis. Spude behauptet, daß die Bindegewebeveränderungen durch Toxine, deren Herkunft unbekannt sei, bedingt würden. Die Gifte träten aus dem Kreislauf aus, schädigten die Gewebe und damit auch die Epithelien. Aber das ist eine völlig willkürliche Voraussetzung. Die histologischen Befunde zwingen durchaus nicht zu dieser Deutung. Das Toxin soll dann weiterhin bewirken, daß die regressiv umgewandelten Epithelien in das Bindegewebe hineinwachsen. Wie es das macht, bleibt völlig im Dunkeln. Die Erklärungsversuche, die Spude mehr andeutet als ausführt, können niemanden befriedigen. Es ist merkwürdig, daß man glauben kann mit solchen haltlosen Auseinandersetzungen die „Ursache des Krebses“ aufgefunden zu haben.

Verlag von Friedrich Cohen in Bonn.

Hugo Ribbert

Die Lehren vom Wesen der Krankheiten

in ihrer

geschichtlichen Entwicklung.

I. Die Bedeutung der politischen und kulturellen Verhältnisse, der Naturwissenschaft, der Religion und der Philosophie für die Entwicklung der Lehre von den Krankheiten.

II. Die Bedeutung der Anatomie und Physiologie.

III. Die Humoralpathologie.

IV. Die Solidarpathologie, die iatrophysischen Lehren, die Neuropathologie.

V. Der Dynamismus, der Animismus, der Vitalismus.

VI. Die Krankheitsaetiologie, die Ontologie.

VII. Virchow und die Cellularpathologie.

Preis 6 Mark.

Verlag von Friedrich Cohen in Bonn.

Geschwulstlehre

für

Ärzte und Studierende

bearbeitet von

Hugo Ribbert.

Mit 596 teils in Farbendruck ausgeführten Abbildungen.

Preis 20 Mark. Gebunden 23 Mark.

Das Buch gibt eine übersichtliche Darstellung der morphologischen und biologischen Verhältnisse der Geschwülste und wirkt dadurch besonders anregend, dass der Verfasser auf diesem vielumstrittenen Gebiete seine eigenen Ansichten lebhaft vertritt und die entgegenstehenden kritisch beleuchtet. Er begründet eingehend die von ihm seit vielen Jahren in ausgedehnten literarischem Streite verfochtenen Sätze: „Jede Geschwulst wächst nur aus sich heraus“ und „Alle Geschwülste entstehen aus selbständig gewordenen Keimen“. So ist die Schilderung in sich abgerundet und geschlossen, sie gibt alles irgend Bemerkenswerte wieder und erhält durch die ausserordentliche grosse Zahl durchweg klarer Figuren eine vortreffliche Ergänzung.

Verlag von Friedrich Cohen in Bonn.

Lehrbuch

der

Pathologischen Histologie

für

Studierende und Ärzte

von

Hugo Ribbert.

Zweite neu bearbeitete und vermehrte Auflage.

Mit 541 Abbildungen im Text und 6 Tafeln in Farbendruck.

Preis 12 Mark. Gebunden 14 Mark.

Die grosse, von keinem anderen Lehrbuch erreichte Zahl nstruktiver, zum Teil in ausgezeichnetem Farbendrucke wieder- egegebener Figuren, die kurze, prägnante, alles Notwendige nthaltende Darstellung, die in gleichem Masse die allgemeine nd die spezielle pathologische Histologie berücksichtigt, lassen las Buch zur Benutzung beim Unterricht und zum Selbststudium ortrefflich geeignet erscheinen.

Verlag von Friedrich Cohen in Bonn.

Die

Grundlagen der Krankheiten

von

Dr. Hugo Ribbert

ordentlicher Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie und Direktor des pathologischen Instituts der Universität Göttingen.

Preis 80 Pf.

LEIPZIG
DRUCK VON FISCHER & WITTIG.